

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

—:—:—:—

Année 1959

798

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Claire Mazas

Ancienne externe des Hôpitaux de Lyon
née le 23 décembre 1931 à Lyon 1er

—:—:—:—

Présentée et soutenue publiquement le 1959

—:—:—:—

ENQUETE SUR

LA DISTRIBUTION FAMILIALE DE
691 DIABETIQUES CLASSES SELON
LE TRAITEMENT

—:—:—:—

PRESIDENT: M. LAMY

Professeur de clinique Génétique Médicale

—:—:—:—

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-:-

Année 1959

N° _____

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Claire MAZAS

Ancienne externe des Hôpitaux de Lyon

née le 23 décembre 1931 à Lyon

-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le

1959

-:-:-

ENQUETE SUR

LA DISTRIBUTION FAMILIALE DE

691 DIABETIQUES CLASSES SELON

LE TRAITEMENT

-:-:-

PRESIDENT : M. LAMY

Professeur de Clinique de Génétique médicale

-:-:-



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.),
 Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.),
 Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.),
 Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Laubry (Ch.)
 Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Ihermitte (J.), Lian (C.),
 Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.),
 Monod (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Strohl (A.),
 Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET

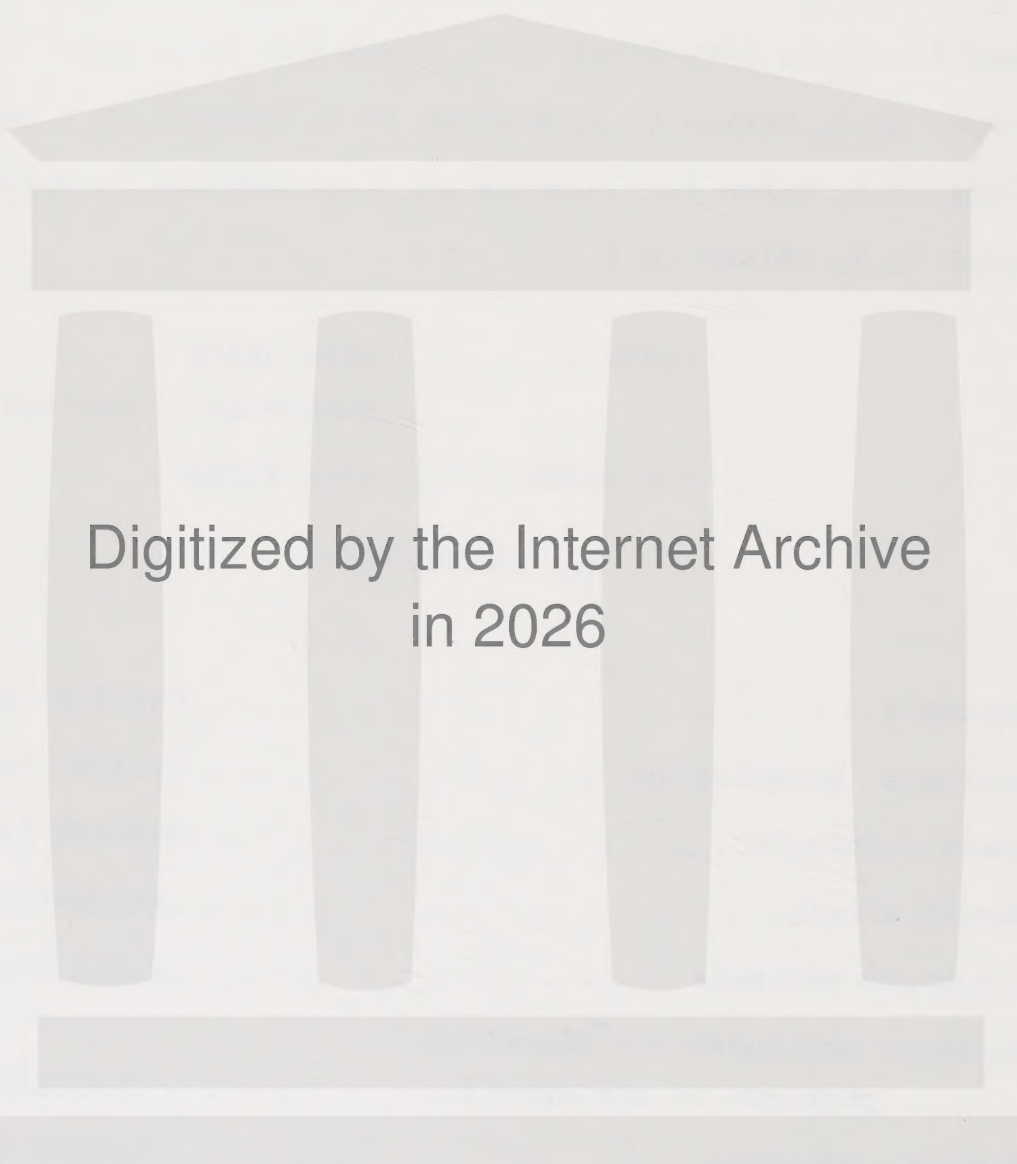
Membre de l'Institut

ASSEESSEUR Jean VERNE

I:— PROFESSEURS

MM.

Anatomie CORDIER (G.)
 Anatomie pathologique DELARUE (A.)
 Anesthésiologie BAUMANN (J.)
 Bactériologie. FASQUELLE (R.)
 Biochimie médicale JAYLE (M.F.)
 Biologie appliquée à l'Education
 physique et aux sports CHAILLEY-BERT (P.)
 Biologie médicale FAUVERT (R.)
 Cancérologie médicale et sociale BERNARD (J.)
 Clinique carcinologique REDON (H.)
 Clinique de cardiologie MOUQUIN (M.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547115_0068

Beaujon SICARD (L.)
 Cochin QUENU (J.)
 Cliniques Chirurgicales Hôtel-Dieu . . . MENEGAUX (G.)
 Salpêtrière . . . MOULONGUET (P.)
 Clinique chirurgicale réparatrice et
 orthopédique MERLE D'AUBIGNÉ (P.)
 Clinique de chirurgie cardio-vasculaire . . De GAUDART -D'ALLAINES
 Clinique de chirurgie infantile et
 orthopédie FEVRE (M.)
 Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire . . . MATHEY (J.)
 Clinique génétique médicale LAMY (M.)
 Clinique gynécologique FUNCK- BRENTANO (P.)
 Clinique des maladies cutanées et
 syphilitiques DEGOS (R.)
 Clinique des maladies des enfants. . . . CATHALA (J.)
 Clinique des maladies infectieuses MOLLARET (P.)
 Clinique des maladies mentales et de
 l'encéphale DELAY (J.)
 Cliniques des maladies métaboliques HAMBURGER (J.)
 Clinique des maladies du sang MARCHAL (G.)
 Clinique des maladies du système nerveux . . . ALAJOUANINE (T.)
 (Bichat. . . JUSTIN-BESANCON (L.)
 (Broussais . . . DE GENNES (L.)
 Cliniques médicales Cochin MOREAU (R.)
 (Hôtel-Dieu . . . BARIETTY (M.)
 Clinique médicale d'hydro-climatologie
 thérapeutique DEBRAY (C.)
 Clinique médicale propédeutique . . PASTEUR VALLERYÉ RADOT (L.)

et des maladies de la nutrition. . BOULIN (R.)

Clinique de neuro-chirurgiePETIT-DUTAILLIS (D.)

(BaudelocqueLACOMME (M.)

Clin. obstétricales .(PORT-ROYAL VARANGOT (J.)

(TarnierLANTUEJOUL (P.)

Clinique ophtalmologique RENARD (G.)

Clinique oto-rhino-laryngologique. AUBIN (A.)

Clinique de pédiatrie sociale MARIE (J.)

Clinique de pneumo-phthisiologie BERNARD (E.)

Clinique psychiatrique infantile MICHAUX (L?)

Clinique de puericulture LELONG (M.)

Clinique rhumatologique médicale et

sociale COSTE (F.)

Clinique stomatologique DECHAUME (M.)

Clinique thérapeutique chirurgicale . . . SENEQUE (J.)

Clinique thérapeutique médicale LEMAIRE (A.)

Clinique urologique FEY (B.)

Electrophysiologie médicale (chaire

à titre personnel) DJOURNO (A.)

Embryologie GIROUD (A.)

Histoire de la médecine et de la

chirurgie SOULIE (P.)

Histologie VERNE (J.)

Hygiène et clinique de la

première enfance TURPIN (R.)

Hygiène et médecine préventive JOANNON (C.)

Médecine légale PIEDELIEVRE (R.)

Médecine du travail	DESOILLE (E.)
Parasitologie	GALLIARD (E.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	SYNET (J.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DEBAY (J.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II -- PROFESSEURS SANS CHAIRE

PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

Anatomie	(	DELMAS (A.) pr. s. ch.
	(	CABROL (C.)
	(	DEBEYRE (J.)
	(	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	(	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.
	(	BUSSER (F.)
	(	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	N. N.	

	HAUDUROY (P.), pr.s.ch.(dét.)
	NEVOT (A.) pr.s.ch.
Bactériologie	() CHRISTOL (D.)
	TOURNIER (P.)
	BARBIER (P.)
	ETTORI (J.), pr.s.ch. (dét.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr.s.ch.
	POLONOVSKI (J.)
	SCHAPIRA (G.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Carcinologie	N. . . N . . .
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Hématologie	N . . . N . . .
	COUJARD (R.) pr.s.ch.
Histologie	
Hydrologie	CORNET (A.)
	BOYER (J.), pr.s.ch.
Hygiène	DEPARIS (M.), pr.s.ch.
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	DEROBERT (L.) , pr.s.ch.
Médecine légale	GAULTIER (M.)
	HADENGUE (A.)

Médecine du travail. ALBAHARY (C.)

Neuro-chirurgie DAVID (M.)

Neurologie LHERMITTE (F.)

(GRASSET (J.)

(LE LORIER (G.)

(LEPAGE (F.)

Obstétrique (MERGER (R.)

(MORIN (P.)

(RAVINA (J.)

(ROBBY (M.)

Ophthalmologie (BREGEAT (P.)

DESVIGNES (P.)

Orthopédie JUDET (R.)

(AUBRY (M.)

Oto-rhino-laryngologie (MADURO (R.)

BRUMPT (L.C.), pr.s.ch.

Parasitologie (CHABAUD (A.)

RUDLER (J.) Pr.s.ch. (dét.)

Pathologie chirurgicale ABOLKER (P.)

BARCAT (J.)

CAUCHOIX (J.)

DUBOST (C.)

FAUREL (J.)

FLABEAU (J.)

GERMAIN (A.)

(GOSSET (J.)

(LAURENCE (G.)

	(LORTAT-JACOB (J.)
	(OLIVIER (Cl.)
Pathologie chirurgicale	(POILLEUX (F.)
	(THOMERET (G.)
	(VERNE (J.M.)
	(N. . . . N. . . .
Pathologie expérimentale	(LOMPTER (J.)
	(MAURICE (P.)
	(HAGUENAU (J.), pr.s.ch.
	(BOUDIN (G.)
	(BOUVIER (J.B.)
	(BRICAIRE (H.)
	(BRISSAUD (H.)
	(CASTAIGNE (P.)
	(CONTE (M.)
	(DEROT (M.)
	(DOMART (A.)
Pathologie Médicale	(LAMOTTE (M.)
	(LAROCHE (C.P.)
	(MACREZ (CL.)
	(MILLIEZ (P.)
	(PEQUEGNOT (H.)
	(RAMBERT (P.)
	(ROYER (P.)
	(THIEFFRY (ST.)
	(TURIAF (J.)
	(WOLFROMM (R.)
	(N
	(N

	JOSEPH (R.)
Pédiatrie	{ MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKY (Ch.)
Pharmacologie	{ LEVY (Mlle J.) , Pr.s.ch.
	N
	BARJELTON (D.) , pr.s.ch.
Physiologie	{ PARROT (J.) , pr.s.ch.
	DEJOURS (P.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.)
	N.
Pneumo-phthisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	N
Psychiatrie infantile	N
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	{ CERNEA (P.)
	{ CHAPUT (Mme A.)
	{ CHASSAGNE (P.)
Thérapeutique	{ PERRAULT (M.)
Urologie	KUSS (R.)

III- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.
	{ AMELINE (A.)
	{ HUGUET (J.)
Clinique chirurgicale	{ LEGER (L.)
	{ PADOVANI (P.)
	{ ROLLA (M.)

Clinique médicale (DREYFUS (Gilbert)
 (KOURILSKY (R.)
 Clinique neurologique DE SEZE (S.)
 Clinique obstétricale MAYER (M.)
 Clinique ophtalmologique OFFRET (G.)
 Clinique psychiatrique BARUK (H.)
 Clinique pédiatrique LAPLANE (R.)

Secrétaire général de la Faculté . . M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction . M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateurs . . . Mlles DUMAÎTRE (P.), GOICHON (A-M)
 Bibliothécaires . { Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.)
 { LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 4 décembre 1798, l'Ecole a arrêté
 que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront
 présentées, doivent être considérées comme propres à leurs
 auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni
 improbation.

A mon grand-père, le Docteur Bériet,

Médecin Honoraire des Hôpitaux de Lyon

A mon père , le Docteur Arnaud,

Médecin des Hôpitaux de Grenoble,

Professeur à l' Ecole de Médecine

A ma mère,

A mon mari,

A mes enfants,

A tous les miens,

A mes amis.

A Monsieur le Professeur Lamy

Professeur de Clinique Génétique Médicale

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades,

qui nous a fait le grand honneur

d'accepter la présidence de cette thèse,

en témoignage de profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé Frézal,

qui nous a inspiré le sujet
de ce travail.

Qu'il veuille trouver ici

l'expression de notre reconnaissance

pour l'aide et les conseils

qu'il nous apportés..

A mes maîtres dans les Hôpitaux de Lyon

Mon maître regretté , le Professeur Mayeux

Messieurs Les Professeurs Santy

J. Dechume

Messieurs Les Professeurs agrégés Clavel

Jaune

Monsieur Le Docteur Garand

en gage la la reconnaissance que

vous avez envers eux.

Nous remercions très vivement Monsieur le Professeur

L. Bugnard, Directeur de l'Institut National d'Hygiène,

pour l'aide qu'il nous a apportée.

Nous remercions également Monsieur le Professeur Morera,

et Monsieur le Docteur Azérad,

qui nous ont permis d'interroger les malades de leurs

consultations de diabétiques.

Nous tenons à remercier aussi deux assistants de consultation

Monsieur le Docteur Deull,

et monsieur le Docteur Lubetzki,

qui ont eu l'amabilité d'organiser l'enquête dans

les meilleures conditions et nous ont apporté une

aide précieuse dans la classification des malades

selon les indications thérapeutiques.

Si le rôle de l'hérédité dans l'étiologie du diabète n'est plus à démontrer et si la part jouée par les facteurs favorisant la manifestation de la prédisposition est devenue le problème capital avec l'augmentation de la fréquence de cette maladie, l'analyse génétique garde cependant tout son intérêt pour rechercher l'homogénéité ou l'hétérogénéité de cette affection et en déterminer le mécanisme de transmission.

Facteurs héréditaires et facteurs exogènes

Certes le rôle de l'hérédité dans l'apparition du diabète est une notion ancienne. Il a été signalé au 17^e siècle par Rondelot de Montpellier pour la première fois semble-t-il. Cette question intéressa de plus en plus cliniciens et chercheurs; on remarqua la fréquence des cas familiaux et on signala déjà des divergences dans les familles.

Malgré ces observations, le rôle dévolu à l'hérédité a été vivement controversé, encore tout récemment des auteurs (tel Pavel de Bucarest) retrouvent des causes extérieures dans tous les cas de diabète: infections principalement, traumatismes, maladies endocriniennes, affections du pancréas et attribuent à ces agressions le rôle déterminant dans l'étiologie du diabète.

Cependant l'analyse génétique apporte des témoignages très précis en faveur de la thèse de l'hérédité, ce sont l'étude de l'incidence familiale et l'étude des jumeaux.

Ainsi l'étude des jumeaux apporte des preuves indéniables du rôle héréditaire de l'endocriniologie dans le diabète.

22- Facteurs exogènes:

Etant donné que "diabète sporadique" n'est pas synonyme de "diabète acquis", il est impossible dans ce cas de démontrer que l'hérédité n'y a pas sa part.

D'ailleurs, ce n'est que dans des circonstances exceptionnelles de lésions anatomiques grossières du pancréas que l'on peut affirmer que le diabète est vraiment acquis. Le problème des affections endocriniennes, des infections, est très complexe. En effet, le trouble de la glycorégulation n'y est pas constant et l'on peut se demander s'il ne se manifeste pas seulement chez des sujets prédisposés; c'est ce que suggèrent les résultats de Lamy, Frézal et De Grouchy(18) lorsqu'ils comparent le pourcentage de cas familiaux parmi les groupes de diabètes classés selon les circonstances d'apparition

	Sporadiques		Familiaux		Total
	n	%	n	%	
Diabètes primitifs	236	69,6	103	30,4	339
Diabètes secondaires	115	75,7	37	24,3	152
	351	72,7	140	27,3	491

La statistique établie ne fait pas apparaître de différence significative entre les cas dits primitifs(où le diabète est survenu inopinément) et les cas dits secondaires(où il est apparu à la suite d'une agression quelconque: infection, émotion, trauma, maladie endocrinienne). On peut donc conclure de cette étude que les causes imputées

les causes imputées ne seraient en réalité que des facteurs révélateurs.

Toutefois, dans l'étude des facteurs exogènes, on peut faire une place spéciale à l'obésité et aux grossesses répétées qui ont fait l'objet d'études approfondies.

a) Etude de l'obésité:

La majorité des diabètes de l'âge adulte atteint des obèses et des femmes principalement. Murray (20) trouve 5 fois plus de femmes que d'hommes parmi les diabétiques obèses alors que dans l'échantillon global le pourcentage de femmes n'est que de 2 fois celui des hommes.

Certains auteurs ont voulu individualiser ce diabète gras en une véritable entité clinique (Darnaud 3), se fondant sur des données expérimentales, physiopathologiques, et thérapeutiques.

Murray aurait trouvé une corrélation intra familiale de ce type de diabète

Diabétiques	Collatéraux diabétiques et obèses	Collatéraux obèses non diabétiques
obèses	17,2%	67,7%
non obèses	6,6%	23%

D'après Murray et Wang (20)

L'interprétation de Murray reste discutable, car, comme le montre Prézal, cette corrélation peut tenir à la plus grande fréquence de l'obésité dans ces familles: En effet s'il y a 3 fois plus de diabétiques obèses dans les familles de diabétiques obèses, il y a aussi 3 fois plus d'obèses non diabétiques que dans les familles de diabétiques maigres.

Deux autres statistiques vont à l'encontre de l'hypothèse de Murray: 1- on ne trouve pas de différence dans les pourcentages de diabétiques

diabétiques obèses et chez ceux de poids normal

Poids normaux	obèses
25,1%	27,7%
26,2%	25,2%

D'après 2 enquêtes citées par Frézal
des (18)

2- On ne trouve pas de différence dans les poids moyens malades

entre les diabètes familiaux et sporadiques: Tableau de Munro, Eaton
et Glenn (19)

Age de début	Sexe	Diabète	n°	Poids en livres
16 - 40	M	Familial	18	147± 5;7
		non familial	60	151± 5;4
	F	Familial	26	145± 7,8
		non familial	56	148± 3,9
40 et +	M	Familial	11	145± 5,1
		non familial	116	179± 3
	F	Familial	95	183± 4,5
		non familial	366	178± 1,7

c) Diabète et Grossesse:

Le diabète tardif est plus fréquent chez la femme que chez l'homme alors que le diabète du jeune est aussi fréquent dans les deux sexes. La différence observée ne tient pas à la plus grande proportion de femmes que d'hommes dans la population. Elle n'est pas non plus en rapport avec l'obésité car elle se retrouve aussi bien chez les femmes obèses que chez celles de poids normal. Joslin (15) a montré que cet excès de femmes était limité aux femmes mariées. Munro et Pyke (22) ont établi que la prédominance était liée à la multiparité et augmentait avec elle, de plus, alors que le pourcentage de cas familiaux n'est pas différent dans les diabètes masculin et féminin, le pourcentage tend à diminuer chez la femme quand la parité augmente comme si les grossesses répétées pouvaient non seulement révéler un diabète latent mais peut-être en déterminer.

		% de cas familiaux
		32,4
		27,4
Munro et coll.		17,4
	0	35
Pyke	3 et +	28,5

L'influence de l'obésité et de la grossesse sur l'apparition du diabète semblent donc avoir des rôles particuliers, néanmoins les pourcentages de cas familiaux sont importants dans toutes les catégories et il est donc justifié de poursuivre l'analyse génétique dans l'ensemble des diabètes groupés.

D'autre part, l'étude des familles montre que les divers aspects de la maladie s'y observent, diabètes tardifs, juvéniles, gras et maigres, ce qui permet de penser que les différentes formes de la maladie seraient déterminées par la même prédisposition génique (Darnaud) (4)

En faveur d'un mode Dominant:

- Levit et Bessikova (1934) cités par Harris, concluent à un mode dominant à faible pénétrance (10%), ils se basent sur l'observation de taux identiques de diabétiques parmi les parents et les germains

- V. Fries (1953) de Benz (16) recherche les raisons de faire prévaloir la dominance:

Elle critique la thèse de Hanhart, montrant que l'augmentation de la consanguinité dans le matériel de Hanhart est spéciale aux cantons Suisses, alors que dans son propre matériel le taux de consanguinité n'est pas supérieur aux taux de la population générale, d'autre part le diabète étant une maladie fréquente, ce critère n'aurait guère de valeur pour faire prévaloir la récessivité.

Elle conteste le taux d'incidence plus élevé chez les enfants que chez les parents, car si l'on ne corrige pas les taux bruts elle trouve : 3,9% de germains contre 6,7% de parents, et elle cite

Harris qui trouve respectivement 4,3% et 5%

Enfin elle fait valoir que les cas de diabète en ligne directe sont plus fréquents que les cas de diabète en ligne collatérale. Pour toutes ces raisons, elle conclut à un mode dominant irrégulier

En somme, les études de la distribution familiale des diabètes classés en fonction de l'âge de début, aussi précises et approfondies qu'elles soient, aboutissent à des divergences d'interprétation qui témoignent de la complexité du problème abordé. Ceci tient à plusieurs facteurs que l'on peut classer ainsi:

1.- La maladie elle-même, en effet, sa variabilité est très grande: tant dans ses formes cliniques, ses formes latentes ou au contraire guises acquises que dans son apparition à tous les âges

2.- La méthode statistique, celle-ci devient incertaine lorsque la prédisposition ne se manifeste que chez un nombre faible de porteurs; c'est pourquoi les données faites peuvent être interprétées comme une transmission de type récessif soit de type dominant

b) Recherches de Grünnet 1957 (10)

Ces recherches aboutissent à des conclusions qui vont dans le même sens que celles de Lamy/

Le matériel comprend 261 diabétiques dont -84 enfants
-107 adultes à D. cétoïque
-70 adultes au D. bénin

L'auteur utilise les méthodes de correction des Tables de vie et contrôle les interrogatoires par des examens biologiques

Il calcule le risque morbide encouru selon l'âge et selon les formes cliniques de la maladie par les divers groupes de parents, frères et soeurs, et enfants.

Grünnet conclut à une différence génétique entre diabètes sévères et bénins: le mode de transmission serait récessif pour le diabète grave et dominant pour le diabète bénin

D'autres hypothèses pourraient également être envisagées:

-l'une selon laquelle le diabète serait dû à un gène qui à l'état homozygote donnerait un diabète sévère et à l'état hétérozygote un diabète bénin

-une autre hypothèse également valable serait celle de plusieurs gènes étant donné les nombreuses modalités de développement et les mécanismes pathogéniques variés du diabète

Tout d'abord quelques points particuliers ont été précisés:

- L'age de début du diabète n'est pas influencé par le fait qu'un parent soit diabétique ou non (Steinberg et Wilder , 25 .)
- La taille moyenne de la famille n'est pas influencée par la survenue du diabète chez l'un ou l'autre parent (St. et W.25)
- L'age maternel, le rang de naissance n'interviennent pas dans l'apparition d'un diabète (Lamy, Frézal et De Grouchy,18)
- Il n'y a pas de corrélation entre le sexe des germains diabétiques (25)

L'étude de la distribution familiale du diabète repose sur la comparaison des nombres et proportions de diabétiques observés parmi les parents et les germains ainsi que les collatéraux des diabétiques. Jusqu'à présent les seuls critères utilisés pour cette étude ont été l'age de début et la sévérité clinique.

12.. Age de début :

On sépare les diabètes juvéniles ayant débuté avant 30 ans des diabètes tardifs apparus après cet age.

a) Les parents:

--La fréquence du diabète ~~xx~~ chez les parents varie selon les statistiques. Par contre on reconnaît de façon unanime que le diabète est plus fréquent chez les parents des diabétiques tardifs que chez ceux des diabétiques juvéniles

Age de début	Harris	Steinberg	Lamy
0-29	3,3	5,6	4,6
30 et plus	6,7	11,4	15,2

Ce fait pourrait être dû selon Lamy et Frézal à la différence d'age des 2 groupes de parents.

--Le pourcentage des mères est souvent mais non toujours supérieur à celui des pères.

-Il n'y a pas de corrélation entre les âges de début des parents et des enfants (Harris) (14)

-Le phénomène de l'anticipation selon lequel le diabète débouterait de plus en plus précocement au cours des générations a été démontré comme dû au mode de sélection des cas, ce ne serait qu'une apparence statistique (Steinberg et Wilder . 24)

La consanguinité parentale reste le point le plus discuté:

en fait, le taux de ~~xx~~ consanguinité dans les maladies "récessives" n'est élevé que en cas de maladies rares, or le diabète est une maladie fréquente.

De plus, faute d'échantillons témoins appropriés, il est très difficile d'apprécier des différences minimes entre les taux de consanguinité.

Cependant Harris (13) a trouvé une élévation significative du taux de consanguinité chez les diabétiques juvéniles, alors que dans le groupe des diabètes tardifs la consanguinité n'est pas différente de celle des témoins .

b) Les germains

-la fréquence des germains diabétiques serait identique dans les diabètes tardifs et juvéniles, contrairement à ce que l'on constate pour les parents.

Ce fait suggère une corrélation d'âge entre les germains

Celle-ci a été démontrée par Harris (14) et retrouvée par d'autres auteurs .

Un autre argument en faveur de cette corrélation d'âge est donné par les observations de Ditzel et coll. (8) sur des enfants nés de mères diabétiques. Dans l'hypothèse d'une maladie récessive le pourcentage de germains diabétiques nés d'une mère diabétique serait de 22% (Steinberg, 25), c'est un pourcentage théorique concernant l'ensemble des sujets prédisposés et pouvant éventuellement devenir diabétiques à un âge quelconque de la vie; or, Ditzel trouve chez ces enfants de moins de 20 ans, 15% de diabétiques et 20% ayant une réponse anormale au test de tolérance au glucose.

-le pourcentage de germains diabétiques varie selon le phénotype parental:

Pour White et Pincus (21 II) le nombre de germains atteints dans les 3 types de mariages suivants: 0,1,2 parents diabétiques est comme 1,2, 4, proportion attendue dans la Récessivité.

Cependant ces proportions ne sont pas retrouvées par tous les auteurs, elles le sont seulement lorsque des corrections sont apportées au nombre de germains en tenant compte des différences d'âge et de l'âge de début du diabète dans la population, mais on peut discuter cette méthode de correction étant donné qu'il existe une corrélation entre les âges de début du diabète chez les germains. Donc, les taux de correction sont peut-être excessifs et sur ce point encore l'accord n'est pas fait

-Ainsi, les derniers critères utilisés pour démontrer le mode réces-
sif de transmission: - élévation de la consanguinité

- élévation dans la proportion de 1,2, 4, du nombre des germains quand 0,1,2 parents sont diabétiques

ne se retrouvent pas avec unanimité dans toutes les statistiques

-Par contre, on retrouve partout le fait suivant:

l'élévation du nombre de germains diabétiques, lorsque les diabétiques sont classés en fonction du phénotype parental, est plus fort dans le groupe des diabètes juvéniles que dans celui des diabètes tardifs cf. tableau ci-contre p.17

Ce fait ne peut être testé statistiquement en raison du faible pourcentage de diabétique juvéniles nés de parents diabétiques

et de l'hétérogénéité des séries, mais il semble être constant; D'autre part Hrézal montre qu'à priori on devrait s'attendre à constater le contraire, en effet, les erreurs de classification des mariages ayant donné naissance à des diabétiques sont plus fréquentes dans le diabète juvénile, en raison de l'âge moyen plus jeune des parents, la proportion de mariages entre un diabétique potentiel et un individu normal classés comme union de 2 normaux est plus grande chez eux; de ce fait, le rapport observé entre le nombre de

NOMBRE DE GERMAINS DIABETIQUES

0 parent diabétique						
0- 29 ans				30 et +		
NOMBRE de GERMAINS	GERMAINS DIABETIQUES	%		NOMBRE de GERMAINS	GERMAINS DIABETIQUES	%
HARRIS	971	33	3,4	2446	86	3,5
STEINBERG et WILDER	736	37	5	5928	274	4,6
THOMPSON & WATSON	425	27	6,4	3411	268	7,8
LAMY, FREZAL & DE GROUCHY	303	5	1,7	1191	28	2,4
1 parent diabétique						
HARRIS	48	9	18,8	327	35	10,7
STEINBERG et WILDER	92	13	14,1	1528	172	11,3
THOMPSON & WATSON	57	9	15,8	714	109	15,2
LAMY, FREZAL & DE GROUCHY	23	3	13	210	17	8,1

germaines diabétiques classés en fonction du phénotype des parents devrait théoriquement être supérieur dans le diabète tardif; le fait que l'on observe le contraire serait un indice de la plus grande hétérogénéité de ce dernier groupe.

c) Comparaison des pourcentages de parents et de germaines:

On trouve généralement plus de parents que de germaines, mais les corrections apportées en tenant compte des âges respectifs renversent la proportion

TABLEAU DES RÉSULTATS DE LA RECHERCHE				
ANNEE	PRODUCTION (TONNES)	CONSOMMATION (TONNES)	STOCK (TONNES)	REMARQUES
1970	1200	1100	100	
1971	1300	1200	100	
1972	1400	1300	100	
1973	1500	1400	100	
1974	1600	1500	100	
1975	1700	1600	100	
1976	1800	1700	100	
1977	1900	1800	100	
1978	2000	1900	100	
1979	2100	2000	100	
1980	2200	2100	100	

TABLEAU DES RÉSULTATS DE LA RECHERCHE				
ANNEE	PRODUCTION (TONNES)	CONSOMMATION (TONNES)	STOCK (TONNES)	REMARQUES
1981	2300	2200	100	
1982	2400	2300	100	
1983	2500	2400	100	
1984	2600	2500	100	
1985	2700	2600	100	
1986	2800	2700	100	
1987	2900	2800	100	
1988	3000	2900	100	
1989	3100	3000	100	
1990	3200	3100	100	

Grandes entreprises de la région de la recherche.

Il est important de noter que la production a augmenté de manière constante au cours de la période étudiée, tandis que la consommation a également augmenté, mais à un rythme inférieur. Le stock, qui représente la différence entre la production et la consommation, est resté constant à 100 tonnes.

On peut constater que la production a augmenté de manière constante au cours de la période étudiée, tandis que la consommation a également augmenté, mais à un rythme inférieur. Le stock, qui représente la différence entre la production et la consommation, est resté constant à 100 tonnes.

	Harris	V. Kries	Steinberg et Wilder	Thompson et Watson	Steiner
Parents	5,03	6,7	10,45	7,08	4,1
Germaines	4,34	3,9	4,7	7,7	10,4
				Taux corrigé:	19,8

Les corrections de Steiner sont peut-être excessives puisqu'elles ne tiennent pas compte de la corrélation des ages de début du diabète chez les germains, cependant, il faut tenir compte aussi du fait que, dans les cas de manifestation faible d'un gène, l'incidence vraie dans les fratries serait d'après Penrose de 1 à 2 fois le pourcentage observé.

Ainsi, il est difficile de tirer argument de ces chiffres en faveur d'un mode héréditaire quelconque

En somme, les études de la distribution familiale des diabètes classés en fonction de l'age de début montrent que si les faits constatés convergent bien, les interprétations que l'on en donne varient dans de grandes proportions.

2°- Sévérité clinique :

Lorsque la classification est faite en fonction de la sévérité clinique, le critère le plus objectif utilisé est le traitement insulinique

a) consanguinité:

C'est seulement dans les diabètes sévères que l'on retrouve des unions consanguines, quel que soit l'age de début du diabète. La différence est significative si l'on réunit les deux séries de résultats de Harris d'une part, de Lamy et collaborateurs d'autre part

Insuline	Auteurs	n	Conjugué	Coefficient pondéral
+	Harris	617	8	0,21
	Lamy et coll.	262	7	0,34
-	Harris	119	0	-
	Lamy et coll.	65	0	-

b) Fréquence du diabète chez les parents et les germains:

An cas de diabète sévère le risque morbide est plus grand chez les germains que chez les parents.

En cas de diabète bénin, le risque est le même.

Jusqu'à l'âge de	Diabète sévère		Diabète bénin	
	Germains	Parents	Germains	Parents
30 ans	$5,5 \pm 1$	$0,75 \pm 0,5$	0,25	
50 ans	9 ± 2	3 ± 1	7 ± 2	$7 \pm 1,75$
60 ans	11 ± 2	6 ± 2	12 ± 4	$12,5 \pm 3$
80 ans		15 ± 5	22 ± 11	

Le tableau se lit de la manière suivante :

Les germains d'un sujet ayant un diabète sévère sont , s'ils survivent jusqu'à 30 ans exposés à développer un diabète dans 5,5% des cas tandis que s'ils vivent jusqu'à 60 ans , le risque devient de 11 %

c) Pourcentage de germains diabétiques en fonction du phénotype parental

Lorsqu'aucun parent n'est diabétique , les 3 groupes de diabètes précoces, tardif traité et tardif non traité à l'insuline, se comportent de manière identique.

Lorsqu'un parent est diabétique, le pourcentage de germains atteints du diabète ne s'élève que dans les fratries de diabète sévère. La différence est significative. Voir tableau p.206'après Lamy et coll.

Insuline :	Nombre :	Propositus :	N de :	Dimension :	Germaines :
	Total :		Germaines :	Moyenne :	Diabétiques :
					N % :
		AUCUN PARENT DIABETIQUE			
+	1220	219	1001	5,6	22 2, 2
-	240	55	185	4,4	6 3, 2
		UN PARENT DIABETIQUE			
+	184	40	144	4,6	16 11,1
-	251	10	66	7,6	1 1,5

d) Parents et collatéraux diabétiques paternels et maternels

La présence de diabétiques dans les 2 lignées d'ascendants ne se rencontre que dans les diabètes sévères. Ceci est constaté par Lamy et coll. et ne semble pas l'être par Harris. D'autre part, dans ces cas où il y a des diabétiques dans les 2 lignées, Thompson, Lasko et Watson constatent que l'âge de début du diabète serait moins élevé que dans les cas où le diabète est hérité d'une seule lignée et la différence serait statistiquement significative (40 %) (Les âges de début moyen sont respectivement 33,1 et 47, 3) .

En somme , la classification des diabètes en fonction de la sévérité clinique permettant de constater une différence assez nette entre diabète sévère et diabète bénin.

En conclusion, Tous les types de diabète s'observent dans une même famille, et il n'y a pas de corrélation étroite entre les types cliniques, mais par contre une corrélation entre les âges de début du diabète chez les germains. Par ailleurs, on constate que la classification des diabètes en fonction du traitement fait apparaître une hétérogénéité dans

le mode d'hérédité/

- Le risque d'apparition n'est pas le même dans les familles de diabètes sévères et de diabètes bénins.
- La consanguinité parentale paraît différente chez les diabètes juvéniles et tardifs (Harris₁₃) et pour ces derniers dans le groupe des diabètes sévères et bénins (Lamy
- La distribution familiale paraît également différente dans¹⁸⁾ ces divers groupes

L'interprétation de ces faits est encore difficile étant donné que ces observations ne sont pas encore assez importantes ni systématiques.

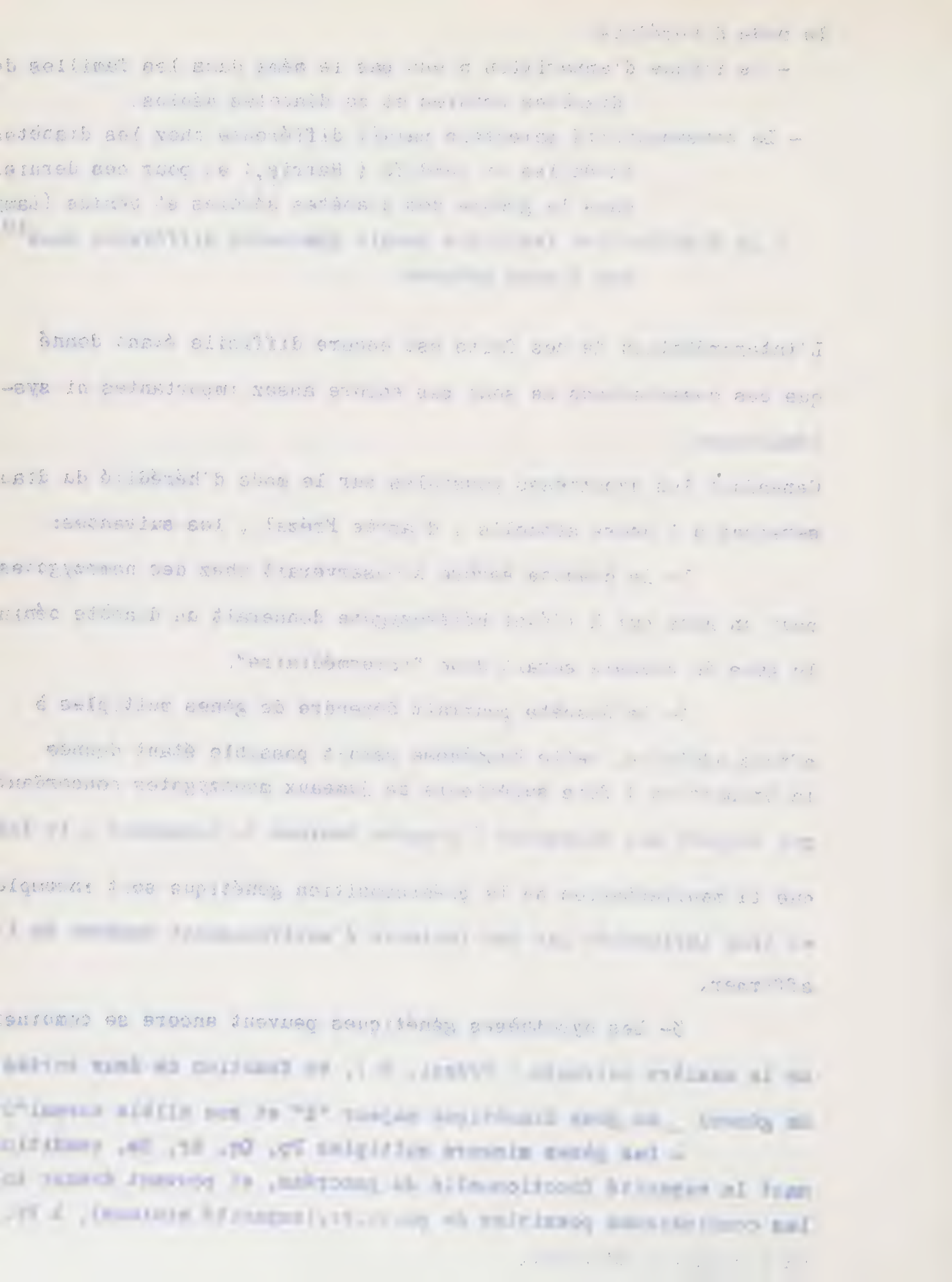
Cependant les hypothèses possibles sur le mode d'hérédité du diabète seraient à l'heure actuelle , d'après Frézal , les suivantes:

1- Le diabète sévère s'observerait chez des homozygotes pour un gène qui à l'état hétérozygote donnerait un diabète bénin, le gène du diabète serait donc "intermédiaire".

2- Le diabète pourrait dépendre de gènes multiples à effets additifs, cette hypothèse serait possible étant donnée la proportion 4 fois supérieure de jumeaux monozygotes concordants par rapport aux dizygotes (d'après Penrose). Cependant , le fait que la manifestation de la prédisposition génétique soit incomplète et très influencée par des facteurs d'environnement empêche de l'affirmer.

3- Les hypothèses génétiques peuvent encore se combiner de la manière suivante (Frézal, 9), en fonction de deux sortes de gènes/ _ un gène diabétique majeur "d" et son allèle normal "D"

- Des gènes mineurs multiples Pp, Qq, Rr, Ss, conditionnant la capacité fonctionnelle du pancréas, et pouvant donner toute les combinaisons possibles de pp,qq,rr,(capacité minimum), à PP,QQ RR (capacité maximum).



GENES		FACTEURS SURAJOUTES	PHENOTYPE
<u>Majeurs:</u>	<u>Mineurs</u>		
dd	Indifférents	+++	D. sévère précoce
		++	D. sévère tardif
		-	Diabète latent
Dd	Indifférents	++	Diabète bénin
		-	Diabète latent
	pp, qq, rr, ...	+++	Diabète bénin
DD		-	Normal
	autres génoty:	Indifférents	Normal
	-pes:		

En définitive, la difficulté d'interprétation des faits observés tient à ce que les troubles ne sont qu'une conséquence lointaine de l'action du gène et très modifiés par l'action des facteurs ambiants, et que d'autre part, certains diabètes peuvent être purement acquis. Cette importance des diabètes acquis est peut-être l'unique responsable des différences rencontrées entre les formes bénignes et sévères de l'affection.

Il convient de rapprocher cette importance numérique probable des diabètes acquis, de la constatation d'une augmentation de la fréquence du diabète dans la population actuelle .

Fréquence du diabète:

Le diabète atteignait 1 sujet sur 100; ce chiffre semble être en progression, si bien que la maladie devient une véritable maladie sociale. Les raisons de ce phénomène ne sont pas encore très bien connues. Il paraît impossible de l'expliquer seulement par l'amélioration du pronostic de la maladie et la possibilité de reproduction des diabétiques, en effet le pourcentage de mortalité foetale et néonatale parmi les mères diabétiques et prédiabétiques est encore supérieur au taux de la population générale (15 à 30% contre 3

à 3 %)

Exposé de l'enquête

Les recherches de la clinique de génétique médicale ont montré une différence très probable entre les diabètes sénins de l'adulte et les diabètes sévères précoces et tardifs. D'autre part, elles ont mis en évidence que c'était la classification en fonction du traitement insulinaire qui faisait ressortir les différences les plus nettes.

Il parut donc intéressant de poursuivre cette recherche sur des bases cliniques encore plus précises, c'est pourquoi on décida de comparer la distribution familiale du diabète chez les malades réagissant favorablement à l'administration de sulfamides hypoglycémisants et chez ceux dont le diabète ne peut être équilibré qu'avec l'insuline.

Matériel et classification des malades

Nous exposerons dans ce travail les résultats obtenus après l'étude de 691 diabétiques et de leurs familles.

Ces malades ont été recrutés dans deux services hospitaliers d'adultes : - Le service du Professeur Moreau à l'hôpital Cochin

- Le service du Docteur Azérad à l'hôpital Beaujon.

- A l'hôpital Cochin, nous avons recensé les diabétiques venus en consultation externe chez qui le docteur Deuil a depuis 2 ans entrepris l'essai systématique des sulfamides hypoglycémisants. L'essai a donc été fait chez tous les malades possibles, c'est-à-dire tous les diabétiques de plus de 30 ans, ne présentant pas d'amaigrissement, pour qui le régime ne suffisait pas à les équilibrer, avaient pu avoir déjà eu de l'insuline et chez qui on ne trouvait pas de contre-indication absolue telle que : Tuberculose pulmonaire, syndrome de Cushing, diabète rétinien ou artériel trop grave.

- A l'hôpital Beaujon, l'essai a été fait systématiquement chez tous ceux qui ont accepté de se soumettre à une hospitalisation, tous ceux qui s'y sont refusé ont conservé leur traitement tradi-

tionnel, régime ou insuline.

...pe Echee des Sulfamides, on peut constater que l'échee n'est pas dû forcément au genre de diabète, en effet nous pourrions l'attribuer au syndrome diabétique seul si les conditions idéales de l'indication avaient été remplies, c'est-à-dire: malades n'ayant jamais eu d'insuline malades suivant parfaitement le régime, malades n'ayant vu aucune complication se produire par maladie intercurrente

diabète négligé d muis sa découverte

On voit que dans ce groupe aussi se situent des malades ayant peut-être réagi favorablement au traitement sulfamidé si cette thérapeutique avait pu être entreprise dès le début

En somme, 3 groupes sont homogènes au regard du traitement, ce sont: les "Régime", "Sulfamides", et "Diabétiques de moins de 30 ans" 2 groupes sont hétérogènes: "Echee des sulfamides" et "Insuline" parmi lesquels certains auraient pu être reclassés dans le groupe "Sulfamides".

Méthodes et conditions de l'enquête familiale

L'enquête familiale a été menée par interrogatoire direct du malade le jour de sa consultation ou de son hospitalisation.

L'interrogatoire a été fait selon les questions suivantes (le type de la fiche est reproduit p. 26)

Nous nous sommes attachés à préciser la consanguinité des parents et des grand-parents

- Malgré la patience mise à rechercher le diabète dans la famille, certains cas n'ont pas pu être précisés de manière absolue: en effet, nos malades ont en moyenne passé la soixantaine, aussi les troubles de mémoire, la dispersion des familles, le manque d'intérêt apporté à l'interrogatoire n'ont pas facilité notre tâche; cependant, on peut tirer de nos faits confus deux conclusions assez précises:

- Ces malades étant âgés de 30 ans en moyenne lors de la décou-

DIABETE/

Traité par Insuline
Sulfamides
Régime

Sexe:

Age de début et mode de début:

Age:

Poids au début du diabète

Taille:

Le CONJOINT

Année du mariage

degré de parenté:

Diabétique:

LES PARENTS:

Consanguinité:

Père: -age:

Age de début

-Diabète:

Traité par Insuline, Sulfamides, Régime

mère: - age

Age de début:

-Diabète:

Traité par :

LES GRANDS-PARENTS:

Consanguinité:

-Paternels

Diabétiques:

-Maternels

Diabétiques

LA FRATRIE:

Nombre total(malade compris):

Frères:

Nombre de frères diabétiques:

Sœurs:

Nombre de sœurs diabétiques

	Sexe	Age	Age de début	Insuline	Sulfamides	Enfants des fr	sœurs
1	:	:	:	:	:	Nombre :	N de diabète.
2	:	:	:	:	:	:	:
3	:	:	:	:	:	:	:

LES ENFANTS DU MALADE

Nombre total:

Garçons:

Filles:

Nombre d'enfants diabétiques

Garçons:

Filles:

	Sexe	Age	Age de début	Insuline	Sulfamides	Poids de naissance
:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:

AUTRES COLLATERAUX DIABETIQUES:

Nombre total:

Cousins germains:

-Paternels

-Maternels

Oncles et tantes:

-Paternels

- Maternel

autres collatéraux

-Paternels;

- Maternels

Fiche utilisée pour notre interrogatoire

Malgré les difficultés exposées ci-dessus et les erreurs inhérentes à l'enquête familiale, nous pensons que l'intérêt soulevé par l'insuline est tel que ce critère de classement conduira à notre étude une valeur objective réelle.

MATERIEL

Tableau 1 - Distribution des diabétiques en fonction du sexe et du traitement.

Traitement:	Garçons	Filles	Total
Régime	48	45	93
Sulfamides	69	108	177
Echec des Sulfamides	39	59	98
Insuline + 30 ans	107	129	236
Insuline - 30 ans	51	36	87

Traitement	Garçons	Filles
	%	%
Régime	52	48
Sulfamides	49	61
Echec des Sulfamides	40	60
Insuline + 30	45	55
Insuline - 30	58,6	41,4

On constate une proportion plus forte de femmes dans 3 catégories Sulfamides, R Echec des sulfamides, et Insuline + 30 ans. La proportion dans la catégorie Régime est approximativement égale.

Tableaux II Ages des malades en fonction de l'âge de début du diabète

a - groupe REGIME

	Age du patient							
Début	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	Total	
30-39	0	2	1				7	
40-49		5	9	5	1		24	
50-59				9		1	32	
60-69				5			4	
70-79						1	9	
80-89								
Total	3	8	28	35	17	2	93	

b - groupe SULFAMIDES

	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	Total
30-39	1	3	2	0	3	2	15
40-49		4	3	12	2	4	35
50-59			15	10	5	18	58
60-69				9	25	5	51
70-79					4	10	17
80-89							
Total	4	22	45	66	60	39	376

Groupe Insuline - 30 ans

Age de	Age du malade						
	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	Total
0-9	3	1	1	1			9
10-19	4	4	2	2			
20-29		3	9	8	2		61
		10	15	8	5	1	
TOTAL	9	23	28	18	7	2	87

Tableau III - Age Moyen (des diabétiques de + 30 ans)

Traitement	Femmes	Hommes
Régime	63,4	58,9
Sulfamides	64,8	60,3
Echec Sulf	61,1	57,1
Insuline	62,7	58,3

Tableau IV - Age de début moyen

Régime	57,2	52,2
Sulfamides	57,8	52,6
Echec Sulf.	53,7	48,1
Insuline	49,7	48,7

On constate un parallélisme entre les ages de début et les ages de décès.

RESULTATS

I- Etude des Ascendants

a- Consanguinité :

Catégorie	Nombre: total	Cousins germain:	Issus de: germain:	Coefficient: Brut	Coefficient pondéré
Régime	93	0	1	0,011	0,04
Sulfamides	177	1	2	0,017	0,14
Echec des Sulf.	98	1	1	0,031	0,2
Insuline+30 ans	236	2	1	0,04	0,07
Insuline-30 ans	87	1	2	0,038	0,28
Insuline: 3 groupes	421		4	0,017	0,15

On constate que la catégorie Régime ne comporte aucun mariage consanguin, alors que la catégorie Insuline en compte 4 sur 421 cas. Le groupe Sulfamides par le taux de coefficient pondéré se rapproche plus des groupes traités à l'insuline que du groupe Régime.

b- Collatéraux dans les 2 lignées d'ascendants:

Là encore le groupe "régime" est le seul à ne pas présenter de cas, alors que le groupe "sulfamides" en comporte et se rapproche ainsi des catégories "Insuline".

Catégorie	Diabétique dans	
:	:	:
:	les 2 lignées	:
:	:	:
Régime	0 cas	93
:	:	:
Sulfamides	2 cas	177
:	:	:
Insuline +30 ans	3 cas	334
:	:	:
Insuline -30 ans	2 cas	87

o - Incidence du diabète parmi les parents:

Groupe	N	Pères		Mères		P + M		Père et Mère diabétique	
		N	%	N	%	N	%		
Régime	93	8	8,6 %	7	7,5 %	15	16,1 %	0	
Sulfamides	177	11	6,2 %	18	10,2 %	29	16,4 %	0	
Insulines Sulf.	93	2	2,1 %	5	5,4 %	7	7,5 %	0	
Insuline + 30 ans	236	13	5,5	24	10,2	37	15,7	2	0,85
Insuline - 30 ans	87	4	4,6	4	4,6	8	9,2	1	1,15

On constate un pourcentage à peu près équivalent de parents dans toutes les catégories de diabètes tardifs. Le groupe des - 30 ans comportant au contraire moins de parents diabétiques. D'autre part, on constate un total de 61 % de mères contre 49 % de pères : 1 excès de mères est lié à aux diabètes tardifs traités par l'insuline et les sulfamides.

1^{re} Gravité:

Autant qu'on puisse en juger par l'interrogatoire des descendants si l'on classe en "Bénins" ceux qui ont donné une longue survie (+ de 5 ans) , sans complications et sans coma.

en "Graves" les autres, nous ne trouvons pas de différence entre les diverses catégories: les diabétiques traités par l'insuline ayant eu des parents dont le diabète était bénin et les diabétiques non traités des parents atteints de diabète grave.

2^{de} Age de début:

Ce critère de classification est plus objectif, car en général mieux connu des descendants

: Calculs effectués par ordinateur - 1978 - Université de la Méditerranée - Marseille - France			
: Catégorie :	Mères :	Pères :	
: Régime :	56 ans :	63,07 ans :	
: Sulfamides :	62 ans :	59,04 :	
: Insuline :	55 ans :	53,6 ans :	
: total :			

Nous remarquons l'âge de début moyen des mères du groupe " sulfamides" ^{que} est assez élevé par rapport aux autres groupes, toutefois la différence n'est pas significative.

par les tests de signification:

a) Test entre les 2 groupes: $p = 0.057$ (limite de signification)

b) Test entre "Régime" et "Echec des 3 ulf. + Insuline": la différence devient significative (test d'homogénéité pour classes rares)

c) Test entre 2 grands groupes "Sans Insuline" et "Insuline" en utilisant la statistique de Lamy, et coll. (56) et la nôtre

Tableau ci-dessous

$p = 1\%$ la différence est donc significative

Traitement	Nombre Total	Propositus	Nombre de Germaines	Germaines Diabétiques N
AUCUN PARENT DIABETIQUE				
Insuline	2590	507	2083	40 : 2
Sans Insuline	1209	280	1019	29 : 2,6
UN PARENT DIABETIQUE				
Insuline	385	84	301	35 : 11,5
Sans Insuline	321	54	267	14 : 5,3

d) Comparaison entre le nombre de germaines diabétiques selon que un parent ou 0 parent est diabétique à l'intérieur de chaque groupe

- Insuline : $p \leq 1$ pour 1000 différence donc très significative
- Régime : p supérieure à 0,5 différence non significative

e) Groupe "Sulfamides": Test Sulf.-Insuline : p entre 0,1 et 0,3

Test Sulf. Régime: $p = 0,3$ non significative

Il est donc impossible sur ce seul critère de rattacher

ce groupe à l'un des deux précédents

Etant donné le petit nombre de cas, nous avons groupé notre échantillon avec celui de Lamy et coll: (1956), ainsi nous avons pu comparer les catégories "Régime" et "Insuline"

Catégorie	Parents Diab.	N Germaines	Germaines Diabét.	Dimension
		N	%	moynne des coll.
Régime	13	48	3 6,25	3,7
Insuline	45	85	11 12,94	1,9
MÈRES DIAB.				
Régime	13	92	1 1,08	7,8
Insuline	56	26	25 91,08	4

On constate que l'écart entre les pourcentages de germaines dans les 2 catégories de diabète est nettement plus accusé lorsque le parent atteint du diabète est la mère.

Les tests de signification pratiqués entre ces groupes donnent les probabilités suivantes

- Comparaison dans le groupe "Régime" du nombre de germaines diab. selon que l'on trouve:

0 parent ou un père diabétique: $p > 0,3$ (non significatif)

0 parent ou une mère diabétique: $p \pm 0,3$ (non signific.)

le parent atteint est le père ou la mère: $p = 0,01$ (signific.)

- Comparaison entre les groupes "Régime" et "Insuline" du

nombre de germains diabétiques selon que le père ou la mère est lui-même diabétique:

Mères diabétiques: $p < 1\%$ (très significatif)

Pères : $p \pm 0,2$

En conclusion

Pour le groupe "Insuline" : le pourcentage de germains diabétiques est tel que agit le parent diabétique de la même façon.

Pour le groupe "Régime" : la différence entre le nombre de germains atteints est significative selon que le parent diabétique est le père ou la mère

Dans les fratries nées de mère diabétique: le pourcentage de germains atteints n'est pas différent du pourcentage trouvé dans les fratries de sujets n'ayant aucun parent diabétique et ayant un diabète équilibré par l'insuline (1;08% et 2%)

Dans les fratries nées de père diabétique par contre, le pourcentage paraît intermédiaire aux fratries n'ayant aucun parent diab. ($p > 0,3$) et à celles nées d'un père dans la catégorie Insuline

La signification de ce fait est difficile à apprécier étant donné la dimension limitée de l'échantillon, les comparaisons statistiques

précédentes n'étant ni l'une ni l'autre significative. Toutefois on doit remarquer que la comparaison du pourcentage de germains diabétiques selon que le père ou la mère est diabétique est significative dans le groupe "Régime"; cette différence, si elle est réelle peut être rapprochée de ce que l'on sait de la survenue du diabète chez la femme à la suite de grossesses répétées et la distinction de l'écoulement de la famille de la femme de la famille

(noter ici la plus grande dimension des familles dans ce groupe dimension= 7,8 alors que celle-ci reste de 1 à 4 dans les autres) Cette différence pourrait être due à la survenue plus fréquente du diabète chez les multipares n'ayant pas le grand saut du diabète

Les résultats posent donc à nouveau la question de savoir si la différence observée entre les groupes "Régime" et "Insuline" ne tient pas à un plus grand nombre de diabètes acquis inclus dans la première catégorie

Pour le groupe "Sulfamides": Tableau suivant

Parents	Nombre	Nombre de Germeins	Germeins N	Diabète %	Dimension des fratries
Pères	11	41	4	9,7	3,7
Mères	18	97	6	6,4	5,16

L'augmentation du pourcentage de germeins diabétiques se fait en proportion moindre dans les fratries nées de mère diabétique, ceci avec la dimension supérieure des fratries nées de mère diabète, est à rapprocher des considérations faites à propos du groupe régime

d- Etude de l'âge de début du diabète chez les germeins en fonction du sexe du parent atteint:

Catégorie	Age de début moyen des diab.	Familles de mères diabétiques	Familles de pères diabétiques
Régime	54,7	50,75	49,5
Sulfamides	55,2	48,9	57,2
Insuline	50,5	45,2	47,8

Une différence n'apparaît entre les 2 groupes de fratries que dans le cas des "Sulfamides" où le diabète apparaît plus tôt en cas de

Devant ce lieu d'examiner les moyennes on observe la courbe de répartition des diabétiques dans les diverses classes d'âge de la mère on aperçoit une différence entre les classes extrêmes:

ceci est marqué pour les catégories "Régime" et "Sulfamides" en effet , - de 30 à 39 ans : mères: 1 et 4 respectivement

pères: zéro

- de 70 à 79 ans: mères : zéro

pères: 2 et 1

comme si le diabète transmis par les mères apparaissait plus tôt.

Naturellement on ne peut rien conclure devant de si petits échantillons, néanmoins il n'est pas impossible de penser que la prédisposition de la mère joue un rôle différent de celle du père toutefois les différences observées ne sont pas significatives.

III - Étude des enfants:

Catégorie :		Nombre d'enfants	Enfants Diabétiques		Dimension moyenne	Mortalité infantile
			N	%		%
Régime	Hommes	80	1	1,2	1,93	6
	Femmes	97	1	1	2,1	23
Sulfamides	H	95	0		1,37	1
	F	192	4	2,5	1,78	23
Echec Sulf.	H	61	0		1,56	21
	F	110	1	0,9	1,86	29
Insuline	H	118	1	0,8	1,13	6,5
	F	230	6	2,5	1,8	19
Insuline total	H	179	1	0,6	1,25	11
	F	340	7	2,1	1,81	22

Nous avons dans notre échantillon 983 enfants dont 14 diabétiques ce qui représente un pourcentage de 0,014; si l'on peut dire que les enfants de nos diabétiques ont en moyenne 30 ans, ce chiffre ne représente pas un risque important pour la descendance des diabétiques. Harris, sur 3599 malades trouvait 10 enfants atteints, (0,003) par contre la mortalité infantile serait de 1 sur 4 chez la femme et la différence entre le nombre d'enfants atteints n'est pas significatif selon qu'il s'agit d'hommes ou de femmes p < 0,20. Ceci évidemment ne tient pas compte des corrections possibles en fonction de mortalité infantile.

IV - Circonstances d'apparition

Nous avons recherché l'obésité, les émotions et traumatismes affectifs, les infections et autres maladies générales, ainsi que les traumatismes abdominaux et crâniens; en fait, ces derniers facteurs se présentent rarement et nous ne traduisons dans notre tableau que les causes fréquentes trouvées dans notre échantillon, c'est-à-dire : Obésité, Emotions ; enfin nous trouvons également un grand nombre de débuts insidieux d'après l'interrogatoire

Catégories	Obésité	Emotions	Débuts insidieux
Régime Hommes :	78,2 %	0	10,8 %
Femmes :	84,4 %	0	13,3 %
Sulfamide Hommes :	58 %	1,45	39,1 %
Femmes :	62 %	1,45	33 %
Echec Sulf. H :	46,15	7,7	46,15
F :	61,6	13,3	31,6
Insuline H :	33	10	50
F :	45	16	37,6

Nous avons remarqué que les émotions sont toujours associées à l'apparition du diabète. On trouve également un cas où le diabète a été provoqué par un traumatisme abdominal. A été noté comme cause, non seulement l'émotion, mais aussi le traumatisme abdominal. L'apparition du diabète a été constatée chez le malade pendant toute une période de son existence et qui a disparu ensuite par suite du régime. On constate que si 80 % des malades du groupe régime ont été traités à l'insuline l'ont été dans 40 à 60 % des cas

ce qui est peut-être un argument contre la tentative de faire du diabète ~~graxm~~ gras une véritable entité clinique

En conclusion, quoique cette étude ne soit pas ~~notée~~ statistiquement il est intéressant d'observer que d'une part le rôle des émotions et les débuts insidieux sont de plus en plus fréquents à mesure que la gravité du diabète augmente; et que d'autre part l'obésité reste un facteur propice à l'éclosion d'un diabète dans toutes les formes de cette maladie.

En Résumé . cette étude sur des points importants retrouve les mêmes faits que l'enquête de Lamy, Frézal et De Grouchy (1956):

1°) Dans toutes les catégories, on constate:

- a) Une proportion semblable de cas familiaux
- b) Une proportion similaire de pères ou de mères diab.
- c) Une égale proportion de germains diabétiques quand aucun parent n'est diabétique.

2°) C'est exclusivement dans le groupe traité par l'insuline
que l'on retrouve:

- a) Des unions consanguines chez les ascendants.
- b) Des collatéraux diabétiques dans les deux lignées paternelle et maternelle, ainsi que des fratries nées de parents atteints tous deux de diabète.
- c) Une augmentation significative du pourcentage de germains diabétiques lorsqu'un parent est diabétique.

D'autre part

1°) L'étude du nombre des germains atteints en fonction

du type de traitement diabétique met en évidence une différence entre les groupes "Régime" et "Insuline".

- a) Dans le groupe Insuline: le pourcentage des germains diabétiques est le même lorsque le parent diabétique est le père ou la mère
- b) Dans le groupe Régime : la comparaison entre les pourcentages de germains diabétiques nés de père ou de mère diabétiques montre une différence significative

... en cas de mère diabétique, le pourcentage de germains atteints n'est pas plus important que si aucun parent l'est diabète, ... en cas de père diabétique, le nombre des germains diabétiques augmente et la différence avec le groupe Insulines n'est plus significative.

2°) Le groupe traité par les Sulfamides:

Les taux de consanguinité, le fait que l'on retrouve des collatéraux diabétiques à la fois paternels et maternels, l'augmentation du pourcentage de germains diabétiques quand l'un des parents est diabétique rapproche apparemment davantage ce groupe de celui traité par l'insuline, cependant nous n'avons trouvé aucune différence statistiquement significative qui permette de l'inclure dans l'un des deux autres groupes.

Cette catégorie est donc intermédiaire aux deux autres

En somme, si cette enquête retrouve bien une prédisposition héréditaire dans nos trois groupes, une certaine hétérogénéité apparaît dès lors que le diabète devient plus bénin; une différence significative apparaît pour le groupe des diabètes équilibrés par le seul régime et issus de mère diabétique.

On peut se demander alors si ce diabète est "familial", cela est très vraisemblable puisque l'incidence familiale se retrouve parmi eux comme parmi les autres.

Ce alors, cette différence est génétique, et l'on peut penser que ce groupe comprendrait une plus grande proportion de diabétiques non postérieurs que le groupe majoritaire diabète sans où la nutrition aurait joué un rôle révélateur.

ions faites au cours de ce travail n'apportent donc
argument vraiment démonstratif en faveur d'une des hypothèses
précédemment émises:

1°- L'hypothèse d'une transmission sur le mode dominant du
diabète bénin et sur le mode Récessif du diabète sévère
est tout à fait impossible à démontrer par la comparai-
son des pourcentages de germains et de parents diabétique
, ceux-ci en effet se sont montrés respectivement
similaires dans toutes les catégories de diabète.

2°- L'hypothèse d'un gène diabétique qui à l'état homozygote
donnerait un diabète sévère et à l'état hétérozygote un
diabète bénin reste possible, quoique le diabète
sulfamidosensible y trouve difficilement sa place.

Cette hypothèse reste une interprétation satisfai-
sante des faits observés dans ces deux grandes formes
de diabète, mais elle laisse une grande marge d'hypothèse
quant au comportement de ce gène "intermédiaire".⁸⁸⁸

3°- L'hypothèse de gènes multiples à effets additifs ferait
plus de place aux différentes variétés de diabètes.

4°- Les possibilités génétiques pourraient encore s'exprimer
de la manière exposée par Frézal dans la Revue de :
médecine infantile (9):

Le diabète pourrait résulter de la conjugaison de
deux sortes de gènes, - un gène diabétique majeur "d"
- des gènes mineurs multiples à
effets additifs, sur lesquels les facteurs d'agression
divers joueraient un rôle déterminant.

Le diabète sulfamidosensible pourrait se situer soit
dans le groupe possédant le génotype "dd" mais ayant subi
très peu d'agressions, soit dans le groupe "Dd" sur lequel
les facteurs surajoutés seraient au contraire d'influence
maxima.

si, dans l'étude génétique du diabète, le critère objectif qu'est le traitement ne nous a pas aidé à décrire une hypothèse.

Cette question est dominée par l'action des facteurs environnementaux, le rapport n'étant ni constant ni simple entre la présence du gène et la survenue du diabète: tous les sujets prédisposés ne devenant pas forcément diabétiques, tandis que certains diabètes peuvent survenir chez des sujets non prédisposés.

Tant que les diabètes acquis ne sont pas exactement dénombrés, que l'incidence du gène dans la population n'est pas connue d'une façon précise, que le mode d'action du gène reste hypothétique, l'analyse génétique portera sur des échantillons plus ou moins hétérogènes qu'il sera difficile de tester statistiquement.

En pratique, l'étude des facteurs favorisants et leur dépistage reste donc l'essentiel dans la prophylaxie de cette maladie, parmi ces facteurs, nous pouvons réaffirmer que l'Obésité et la Multiparité jouent un rôle majeur dans l'apparition du diabète.

B I B L I O G R A P H I E

1. CAMMIDGE (P.J.) et H.A.H. HOWARD : Journal of Genetic 1926, 14.
2. CAMMIDGE (P.J.) , Heredity as a factor in the etiology of diabetes mellitus (Lancet, 1934, 1,393)
3. DARNAUD (C.), FERRET (P.), DENARD (J.) et MOREAU (G.):
Diabète gras et encombrement adipeux. Semaine des
Hôpitaux, Paris 1954, 30, 1162.
4. DARNAUD (C.), FERRET (P.), DENARD (J.), MOREAU (G.), VOISIN et
COMMANAY. Réflexions à propos d'une statistique person-
nelle portant sur 2000 malades atteints de glycosurie
(Le Diabète ,1955, 1, 58).
5. DITZEL(J.), WHITE (P.), SARGEANT (L.). A follow up study of
children mothers (Acta Genetic: 1957, 7; 101)
6. FAJANS (SS.) et CONN (J.W.). An approach to the prediction of
diabetes mellitus by modification of the glucose
tolerance test with cortisone.(Diabetes,1954, 3, 295)
7. FAJANS (SS.) et CONN (J.W.) Further studies on a test for
prediction of d.m. (Clin. Res. Proc. 1955, 3, 122)
8. DITZEL (J.), et WHITE (P.) & DUCKER (J.). Changes in the
pattern of the smaller blood vessels in the bulbar
conjunctiva in the children of diabetic mothers.
(Diabetes, 1954, 3, 99).
9. FREZAL (J.) . La médecine infantile (Janvier 58 , n°1, 13
hérédité du diabète sucré).
10. GRUNNET (J.) Heredity in diabetes mellitus . (Copenhagen,1957
Munksgaard, 1 vol.).
11. HANHART (E.) Neue Beitrage zur Kenntniss des Vererbung des d.m.
(Helvet. Med. Acta 1947, 14, 243)
12. HANHART et FRACCARO, 1954 Extrait du Caryologia, 92 congrès
international de génétique 1953 ,Italie.

13. HARRIS (H.). The incidence of parental consanguinity in diabetes mellitus : Ann. Eugen. London, 1949, 14, 293
14. HARRIS (H.). The familial distribution of diabetes mellitus, a study of the relatives of 1241 diabetic probands. (Ann. Eugen. London, 1950, 15, 97).
15. Joslin (E.P.). The treatment of diabetes mellitus. N.Y. 1952
16. KRIES (H.). Beitrag zur Genetik des Diabetes mellitus (Z. Mensch. Vererb. u. Konstitutionlehre, 1953, 31, 406)
17. LANGE (H.). Le facteur héréditaire dans le diabète. (Mém. Acad. Méd. 1931, 105, 956)
18. LAMY (M.), FREZAL (J.) & DE GROUCHY (J. de). Résultats d'une enquête sur l'hérédité du diabète sucré. (Revue française d'études cliniques et biologiques ; 1957, 2, 907)
19. DUNN (H.B.), MATON (J.C.) & CHAMN (A.F.). Etiology of diabetes mellitus. (J. Clin. Endocr. & Metab. 1949, 9, 48)
20. SHORRY (I.) et FANG (I.). A comparison of obese and non obese diabetic subjects. (Diabetes, 1956, 5, 49)
21. FINEIS (O.) et WHITE (P.). On the inheritance of diabetes mellitus :
 I. An analysis of 675 family histories (Am. J. Med. Sc. 1933 186)
 II. A further analysis of family histories (Am. J. Med. Sc. 1934, 188, 159).
22. PYKE (D.A.). The incidence of diabetes and its preponderance among women. (Acta Genet. 1957. 7, 91).
23. SENDRAIL & PARDE (E.). Le diabète des jumeaux. (Paris Méd. 1941 229).
24. STEINBERG et WILDER (R.M.). An analysis of the phenomenon of "anticipation" in diabetes mellitus (Ann. Int. Med. 1952, 36, 1285)
25. STEINBERG (A.G.) & WILDER (R.M.). A study of the genetics of diabetes mellitus. (Am. J. Human. Genet. 1952, 4, 113)
26. STEINER (F.). Untersuchungen zur Frage der Erbllichkeit des d.m. (Deutsch. Arch. Klin. Med. 1936, 178, 497)

VU,

Le Président de Thèse :

Professeur M. LAMY

VU,

Le Doyen de la Faculté

de Médecine de Paris :

L. BINET

VU et Permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

